TYVERB® lapatinib

INDICATION AMM

Le *lapatinib* est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase. Il inhibe ainsi la croissance des cellules tumorales, notamment celles des lignées cellulaires de tumeurs du sein.

Tyverb est indiqué, dans le traitement du **cancer du sein**,

- avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique
- avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 140 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (2537.74 €)
- boîte de 84 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (1532.99 €)
- boîte de 70 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (réservée à l'usage hospitalier)

A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de *lapatinib* est de :

- 1250 mg (soit 5 comprimés) en **une prise par jour 1 heure avant un repas**, en continu en association avec la capécitabine (elle-même prise de J1 à J14 par cycle de 21 jours). La dose quotidienne ne doit pas être divisée.
- 1500 mg (soit 6 comprimés) en **une prise par jour 1 heure avant un repas**, en continu en association avec un inhibiteur de l'aromatase.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4,** les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du TYVERB®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse et son jus Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (*Hypericum perforatum*) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Le TYVERB® agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal).

Les substances augmentant le pH gastrique doivent être évitées *(diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib)*

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Erythème, prurit **Syndrome mains pieds**	Limitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de confirmation du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.
Toxicité pulmonaire	Surveillance étroite.	Arrêt du traitement devant des caractères de gravité des symptômes de toxicité pulmonaire.
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement et tout au long du traitement.	Effet asymptomatique dans 90% des cas, réversible à l'arrêt. Si diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables, arrêt et reprise à 1000mg/j. Si persistance, arrêt.
Toxicité hépatique	Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.	Si altérations sévères, arrêt définitif.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Stomatites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.

D'autres effets indésirables, à titre de fatigue, d'anorexie, de céphalées, de douleurs musculaires, d'insomnie et d'alopécie peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

LE TYVERB® se prend quotidiennement **en une prise par jour au moins une heure avant, ou une heure après un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.

Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises.**

Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.

A conserver à une température inférieure à 25°C, dan s l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes** (ex : millepertuis), **avec ou sans ordonnance,** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

TYVERB® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par *lapatinib*. L'innocuité du *lapatinib* pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire**.**

Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.

Eviter les antiacides et antisécrétoires (IPP et antiH2) qui diminuent la solubilité et l'absorption du TYVERB®.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Contacter rapidement le médecin en cas de :
- essoufflement, toux anormale.
- signes d'atteintes hépatiques
- syndrome main pied.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : : Observatoire dédié au Cancer B PL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDITs B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL.
- au CH Le Mans, au CH Morlaix, au CHRU Brest, à la clinique Victor Hugo du Mans et au CH St Brieuc
- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand